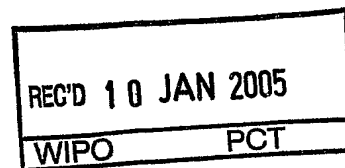


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37



Наш № 20/12-452

“12” августа 2004 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2003138256 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в декабре месяце 26 дня 2003 года (26.12.2003).

Название изобретения:

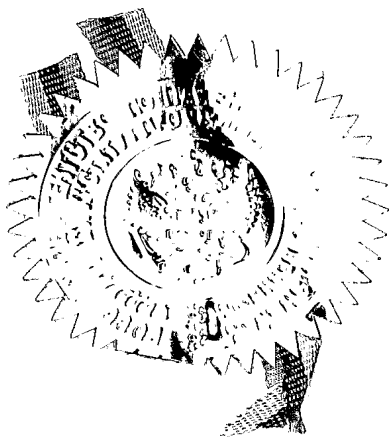
Раневое покрытие и способ его получения

Заявитель:

ФГУП Государственный научно-исследовательский
институт особо чистых биопрепаратов (RU)
АНТОНОВ Сергей Федорович (RU)
НИКОНОВ Борис Алексеевич (RU)

Действительные авторы:

АНТОНОВ Сергей Федорович (RU)
НИКОНОВ Борис Алексеевич (RU)
ЧУРИЛОВА Ирина Васильевна (RU)
ПАРАМОНОВ Борис Алексеевич (RU)
ТЕСЛЕНКО Александр Яковлевич (ДЕ)



PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Зам.директора Института

В.Ю.Джермакян



Запатентовано
ИФР от 24.04.04
Остапенко
стр 1 -

МКИ A L 15 44

РАНЕВОЕ ПОКРЫТИЕ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Изобретение относится к области медицины, а именно к новым лекарственным формам, предназначенным для обработки раневых поверхностей и способам их получения.

Известно использование для заживления ран химико-фармацевтических и иных препаратов в различных лекарственных формах, например, в виде мазей, суспензий, пластырей, примочек, пленок, гелей, гидрогелей и т. п. формах (пат. США № 5169630, 1992, кл. A61 L 7/48; пат. США № 5324508, 1994, кл. A61 K 45/05; пат. США № 4,570,696, 1986, кл. A61M 005/20; пат. РФ № 2007180, 1994, кл. A61 L 35/78, пат. РФ № 2028158, кл. A61 L 15/38; пат. США № 6608040, 2003, кл. A01N 043/04; A61K 031/71; пат. США № 4572906, 1986 кл. A61F 013/00; A61K 037/00; пат. США № 6509039, 2003 кл. A61K 031/722; пат. РФ № 2193895, 2002, кл. A61 L 15/28).

Основной проблемой возникающей при их использовании является оптимальное сочетание бактерицидных и ранозаживляющих характеристик с газопроницаемостью и высокими эксплуатационными характеристиками (прочностью покрытия, легкостью отделения от раневой поверхности и т.д.).

Одной из наиболее перспективных лекарственных форм для лечения ран является коллагеновая губка или повязка, на которую нанесено активное начало. Известно, в частности, применение для лечения ран пористых губок из коллагена (авт. св. СССР № 561564, 1965, кл. A61 K 37-00); смеси желатина, хитозана и формальдегида (пат. КНР № 1097980, 1995, кл. A61 L

14/44); желатина и формальдегида с добавками антибиотиков (пат. РФ № 2033149, 1995, кл. А 61 L 15/44); целлюлозы и хитозана (акц. заявка Японии №0376029, 1990, кл. А61 L 15/44); коллагена и хитозана (пат. РСТ №8504413, 1986, кл. C08 L 89/09); комплекса коллагена и хитозана с добавкой антибактериальных веществ (пат. РФ № 96124444, 1998, кл. А61 L 15/28).

Основными недостатками данных губок является относительно невысокая ранозаживляющая активность, обусловленная залипанием губки на ране, а также для чисто коллагеновых губок - плохим подводом кислорода к зоне репарации.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому эффекту к заявляемой группе изобретений является ранее разработанное авторами губчатое раневое покрытие «ХИТОСКИН» на основе коллаген-содержащего материала и способ его получения (Свидетельство на полезную модель №8608 РФ, 1998, МКИ А 61 L 15/44).

Губка «Хитоскин» состоит из смеси фибрилл коллагена и волокон хитозана, причем фибриллы коллагена закреплены в пространстве с помощью сетчатой структуры на основе молекул хитозана и структурообразователя.

В качестве структурообразователя используют формальдегид, глутаровый альдегид и другие бифункциональные агенты. Для большей эластичности в состав дополнительно вводят аммонийные соединения в качестве желатинизирующего агента, а для повышения эффективности — биологически активные вещества (БАВ), например, антисептики, антибиотики, ферменты, витамины, причем гидрофобные лекарственные вещества заключены в липосомы. Содержание БАВ составляет, как правило, 0.01 - 1.0 % по сухому весу.

Губку «ХИТОСКИН» готовят следующим образом. Навески хитозана и коллагена отдельно растворяют в уксусной кислоте, затем смешивают растворы, подвергают полученную смесь диализу против дистиллированной

воды с периодической сменой воды до тех пор, пока рН анализируемой смеси не превысит 5.2, затем добавляют БАВ и структурообразователь.

Полученный раствор замораживают в сублимационной камере до -35°C и далее подвергают сублимационной сушке.

Одним из выявленных авторами недостатков такой губки является присутствие остаточных количеств уксусной кислоты, которая придает ей неприятный запах, и может вызывать раздражение тканей раны. С целью удаления избыточной уксусной кислоты проводили диализ полимерных растворов против воды в течение длительного времени (до 6 суток) со сменой раствора один раз в сутки. Однако и в этом случае в полученной губке присутствуют остаточные количества уксусной кислоты. Кроме того такая процедура снижает производительность процесса.

Основной недостаток как губки, так и способа ее получения - большой процент брака при промышленном производстве (до 70%). Он выражается в том, что в ходе лиофилизации часто наблюдается контракция губок, заключающаяся в сжатии губки (уменьшение площади губки в результате лиофилизации до 30% от исходной) с потерей пористой структуры, а также ее вспячивание и выгибание с потерей плоской формы. В результате этих явлений раневое покрытие получается жестким, плохо моделирует раневую поверхность.

По-видимому, на возникновение контракции губок сильное влияние оказывает скорость замораживания полимерного раствора (геля). На используемых в промышленности установках при скоростях замораживания больше $4^{\circ}/\text{час}$ в материале возникают флуктуации температуры, что провоцирует формирование неравномерной структуры пор и неравновесное фазовое разделение, приводящее при дальнейшей сушке к деформации пластин материала и потере пористости.

Контракция губок также может быть связана с гидратацией хитозана. Молекулы хитозана в растворе по мере повышения рН в ходе диализа депротонируются. При этом они образуют большое количество сильных

водородных связей друг с другом и, возможно, окружающими молекулами коллагена. По мере депротонизации хитозана снижается количество заряженных аминогрупп, уменьшается гидратация молекул, что при дальнейшем повышении pH до 6,3 и выше может привести к выделению хитозана из раствора или в виде осадка или в виде комплекса хитозана с коллагеном (Патент США № 4572906, 1986 кл. A61F 013/00).

Задачами, стоявшими перед авторами, являлось создание губки, обладающей более стабильной структурой и более технологичного способа ее получения.

Для решения указанных задач, авторами было предложено новое губчатое покрытие с использованием веществ, фиксирующих третичную структуру губки при одновременном исключении использования в технологии уксусной кислоты.

Поставленная задача решалась за счет создания губки, в составе которой вместо уксусной кислоты используют смесь полиосновных карбоновых кислот (ПКК) и аминокислот (АК), при следующем соотношении ингредиентов в губчатом покрытии (%% масс):

| | |
|---------------------------------|------------|
| Коллаген - | 19-56, |
| Хитозан - | 18-58 |
| Полиосновные карбоновые кислоты | 0.5-10 |
| Аминокислоты - | 2-15 |
| Глутаровый альдегид - | 0.5-5 |
| Вспомогательные вещества — | остальное. |

В качестве полиосновных карбоновых кислот раневое покрытие (РП) содержит янтарную кислоту, яблочную кислоту, глутаминовую кислоту, аскорбиновую кислоту, салициловую кислоту или их смеси.

В качестве вспомогательных веществ губка содержит, в частности, лекарственные вещества, повышающие ее лечебные свойства, например, супероксиддисмутазу или бета-каротин; вещества, усиливающие антибактериальную защиту, например, хлоргексидина биглюконат или

полисепт; пластификаторы из группы полиспиртов, например, глицерин; высокомолекулярные вещества, улучшающие адгезию к раневой поверхности и усиливающие выход лекарственных веществ, например, поливиниловый спирт.

Способ получения раневого покрытия, включает в себя растворение хитозана и коллагена в карбоновых кислотах, диализ полученного раствора, введение вспомогательных веществ и структурообразователя с последующей лиофильной сушкой при использовании в качестве карбоновых кислот полиосновных карбоновых кислот в соотношении кислоты: растворяемые вещества от 0,5:2 до 2:1 по сухому весу, и введении после диализа в полученную смесь аминокислот в концентрации от 2 до 15% масс по сухому весу. При этом смешение растворов коллагена и хитозана оптимально производить не менее чем за 12 часов до начала диализа, а сам диализ проводят против обессоленной воды (электропроводность менее 8×10^{-6} См) при отношении раствора к воде не менее 1:100, в течении по крайней мере 16 час. Диализ заканчивают при достижении в растворе полимеров заданного рН, величина которого колеблется в диапазоне 5.2-6.5 в зависимости от выбираемого состава покрытия.

В качестве вспомогательных веществ в смесь после диализа вводят 10-30% масс пластификатора, выбранного из группы полиспиртов, например, глицерина и/или высокомолекулярные вещества, например, поливиниловый спирт в количестве до 5% масс. и/или до 0.6% масс. вещества, усиливающие антибактериальную защиту, например, хлоргексидина биглюконат или полисепт.

При осуществлении заявляемого способа общее количество ПКК подбирают таким образом, чтобы обеспечить эффективное растворение хитозана и коллагена. Оно, должно составлять по отношению к полимерам от 0,5:2 до 2:1 по сухому весу.

При использовании меньших количеств кислот невозможно добиться полного растворения хитозана в приемлемые сроки (до 14 сут.). При

неполном растворении хитозана из состава покрытия исключаются труднорастворимые высокомолекулярные фракции хитозана, которые обладают большей совместимостью с тканями организма, чем низкомолекулярные фракции и в связи с этим представляют большую ценность в качестве материала раневых покрытий. При введении количества кислот более чем 2:1 по отношению к весу полимеров полученный раствор становится слишком кислым и разбавленным и процесс синтеза усложняется.

В качестве полиосновных карбоновых кислот лучше всего использовать яблочную, янтарную, и т.п. кислоты или их смеси для достижения оптимальной биосовместимости, как входящие в цикл Кребса.

В основе предлагаемого решения лежит следующее предположение.

Согласно теории сублимационной сушки (L.M.Crow, J.F.Carpenter. Interaction of sugars with membranes./ Biochimica et Biophysica Acta, 947 (1988), p. 367-384; J.F.Carpenter, J.H.Crowe, The mechanism of Crioprotection of proteins by solutes./ Criobiology, 25, p. 244-255.) третичная структура биологически активных молекул, в том числе и полисахаридов в растворах стабилизируется гидратным слоем (молекулами) воды вокруг полярных групп. Молекулы могут быть связаны водородными связями с полярными группами полимера. При высушивании эта вода удаляется, что сопровождается необратимыми изменениями в структурной целостности биополимера. Однако некоторые низкомолекулярные вещества способны замещать воду вокруг полярных групп и стабилизировать структуру макромолекул при высушивании и в сухом состоянии. Полагают, что молекулы стабилизаторов связываются водородными связями с полярными группами биополимера и стабилизируют его структуру. Подбор стабилизаторов к конкретным системам подбирается, как правило, экспериментально. В частности, использование в качестве стабилизаторов моно- и дисахаридов, перспективных для стабилизации белков, как показали проведенные исследования, в рассматриваемом случае нецелесообразно, так как они делают губку жесткой и не нужны в ране.

Как показали проведенные эксперименты, лучшие результаты для предотвращения контракции губки в процессе сублимации дает введение аминокислот. Однако, введение аминокислот в смесь до стадии диализа невозможно т.к. в ходе диализа из смеси удаляются низкомолекулярные компоненты смеси, в том числе и аминокислоты. Поэтому аминокислоты вводят в раствор после диализа в количестве от 5 до 20% масс по сухому весу. В качестве аминокислот используют глутаминовую кислоту, глицин, валин и т.д.

Введение в смесь менее 5% аминокислот недостаточно для проявления криогенного защитного эффекта, т.к. составы с низким содержанием аминокислот склонны к нерегулярному формированию областей кристаллического льда в материале при быстром замораживании. Введение аминокислот более одной пятой от общего сухого веса РП приводит к коллапсу пор в материале при сублимации и последующему получению вязкого материала с большим содержанием влаги и отсутствием пористой (губочной) структуры. Оптимальной концентрацией является 7-10% вес.

Введение комплекса заряженных молекул, позволяет фиксировать пространственную структуру покрытия и стабилизировать процессы порообразования. Кроме того, полученная структура, как показали эксперименты, дополнительно позволяет повысить биосовместимость раневого покрытия с тканями организма.

При этом большое влияние на свойства получаемой губки приобретает природа используемого хитозана. В частности, желательно использовать хитозан с молекулярной массой выше 200 кДа.

Такие требования к хитозану обусловлены следующими причинами.

Хитозан представляет собой деацетилированный и частично деполимеризованный хитин, состоящий из звеньев глюкозамина, связанных 1-4 – бета – гликозидной связью. При этом, основные эксплуатационные свойства хитозана определяются его степенью деацетилирования и молекулярным весом. Так для медицинских целей обычно применяется

хитозан со степенью деацетилирования больше 85%. В ходе перевода хитина в хитозан реакция деацетилирования сопровождается разрывом полимерной цепи и уменьшением степени полимеризации, что влияет на его токсические свойства.

В модельных опытах по выращиванию фибробластов на пленках отлитых из хитозана было установлено, что хитозан с молекулярной массой ниже 100 кДа проявляет некоторые цитотоксические свойства. Они выражаются не в гибели животных клеток, а в их неспособности образовать монослой на поверхности пленки. Сами клетки имеют необычную морфологию.

Наиболее вероятным объяснением является проникновение молекул низкомолекулярного хитозана в клетку и его связывание с белками цитоскелета и цитоплазмы. Хитозан с молекулярной массой выше 350 кДа нетоксичен для фибробластов, монослой образуется. Сам глюкозамин и олигомеры хитозана с молекулярной массой ниже 10 кДа также нетоксичны.

Подобная зависимость токсических свойств от молекулярной массы обнаружена нами также и для микроорганизмов микрофлоры кишечника. Хитозан низкой молекулярной массы проявляет в отношении них бактериостатические, а во многих случаях и бактерицидные свойства.

Поэтому в рамках настоящего изобретения для раневых покрытий, стимулирующих репаративные процессы в ране, использовался хитозан с молекулярной массой выше 200 кДа. Низкомолекулярную фракцию, как правило, удаляют хроматографически или переосаждением хитозана при рН, близком к нейтральному, т.е. в условиях, когда низкомолекулярные фракции как более водорастворимые, остаются в растворе.

Специальные требования к характеристикам других ингредиентов, входящих в покрытия, отсутствуют. Например, в качестве источников сырья можно использовать кислоторастворимый коллаген, производимой фирмой ОАО «Белкозин» (Россия, г.Луга), желатина пищевой или фармакопейной градации, высокомолекулярная и тому подобные промышленные продукты.

Хитозан с подобными характеристиками, в частности, выпускается фирмами ЗАО «Сонат», ЗАО «Биопрогресс» (Россия, г.Москва), а также некоторыми другими.

Оптимально удалять низкомолекулярную фракцию в ходе диализа. При этом диализ полимерной смеси против воды позволяет одновременно с этим удалять из раствора избыток карбоновых кислот, пошедших на растворение коллагена и хитозана, низкомолекулярные примеси, придающие полимерам, в частности, желатине неприятные запахи, а также избыток солей и посторонние низкомолекулярные примеси, присутствующие в промышленновыпускаемых препаратах коллагена и хитозана. Диализ к тому же способствует формированию фибриллярной, близкой к нативной структуры коллагена, т.к. у молекул желатины после диализа наблюдается увеличение удельного веса спиральных структур (увеличивается оптическая активность), что благоприятно влияет на процессы регенерации поврежденных тканей.

Глубина и кратность диализа зависит от конкретного состава полимерной смеси. Так при использовании кислоторастворимого коллагена и хитозана требуется большой расход воды, чтобы убрать кислотность. В случае пары желатина – хитозан, достаточно простого однократного диализа, так как желатина растворима в воде, а раствор хитозана может быть приготовлен с приемлемым рН 5.2 – 6.2.

Диализу предпочтительно подвергать предварительно подготовленную смесь полимеров, а не каждый из них в отдельности. Длительное взаимодействие молекул хитозана с молекулами коллагена или желатины в растворе в ходе диализа позволяет системе достичь равновесия. В результате структурные характеристики раневого покрытия становятся лучше. В тоже время смешение полимеров, подвергнутых диализу по отдельности, не позволяет получить губки с хорошей структурой и гибкостью. Наблюдается образование бугристой поверхности и полидисперсного распределения пор.

Известно, что наиболее совместим с тканями организма коллаген, реконструированный в нативноподобные фибриллы. Однако после растворения сухого коллагена в кислотах фибрилл не наблюдается.

Для их возникновения на первоначальном этапе исследований, авторами было предложено проводить диализ уксуснокислого раствора против воды, что, как показали эксперименты приводило к самосборке молекул кислоторастворимого коллагена в фибрилоподобные структуры. Причем присутствие хитозана в составе раствора коллагена усиливало эффект сборки, что выражается в более четких границах фибриллярных областей и повышении их электронной плотности при прямом наблюдении в электронный микроскоп.

На фиг.1 и фиг.2 (см. приложение) представлены электронные фотографии фибрилл коллагена полученных при диализе раствора с исходными концентрациями 2% уксусной кислоты, 2% хитозана, 2% коллагена (фиг.1) и при использовании вместо уксусной кислоты комплекса полиосновных кислот (фиг.2).

Сопоставление фотографий показывает, что использование ПКК приводит к повышению электронной плотности фибриллярных образований.

Оптимально поддерживать при диализе отношение диализуемого раствора к воде не менее 1:100 в течении 16-24 час. При меньших соотношениях возможно недостаточное удаление низкомолекулярных примесей. Электропроводность раствора полимеров не нормируется, так как высокая электропроводность растворов хитозана маскирует присутствие солей. Электропроводность исходной воды должна быть ниже 8×10^{-6} См (при измерении сопротивления соответственно выше 120 кОм), сопротивление воды после диализа ниже 3 кОм.

При получении раневых покрытий на основе водорастворимых полимеров для повышения устойчивости к ферментам раневого экссудата и увеличения срока службы в ране их обычно сшивают. В качестве

сшивающих агентов (структурообразователя) используют моно- и бифункциональные агенты, например глутаровый диальдегид.

Было показано, что при введении глутарового альдегида при $\text{pH} > 4.5$ в концентрации 0,01% в раствор, содержащий, по крайней мере, 0,5% хитозана, образуется гидрогель. Из гидрогеля после сублимационной сушки получают губки. При увеличении концентрации глутарового альдегида свыше 0,03% гидрогель становится более плотным, однако, губки при сублимации приобретают коричневый цвет, теряют прочность, гибкость и растрескиваются.

Для сшивки коллагена или желатины в области кислых pH требуется почти в 10 раз большая концентрация глутарового альдегида. В нейтральной и щелочной области pH активность глутарового альдегида по отношению к желатине повышается. Таким образом, проводя сшивку гидрогеля на основе хитозана и коллагена при условии pH 5.2-6.2 и концентрации глутарового альдегида 0,01%-0,03% можно было полагать, что трехмерная полимерная матрица губки состоит из молекул хитозана связанных между собой мостиками молекул диальдегидов. В этой «сети» распределены свободные, несвязанные фибриллы коллагена (молекулы желатины).

Изготовление губки проходит следующие этапы. Навески хитозана и коллагена растворяют в ПКК, проводят диализ полимерной смеси, добавляют БАВ, другие вспомогательные вещества и рассчитанное количество аминокислот, затем вводят структурообразователь и раствор подвергают лиофильной сушке.

Губку используют путем наложения ее мягкой (наименее плотной) поверхности на раневую поверхность и закрепляя ее при необходимости бинтом. При этом происходит быстрое всасывание раневого экссудата и набухание гидрофильной внутренней структуры губки. Одновременно увеличивается проницаемость сетчатой структуры и происходит постепенная диффузия из нее биологически активных веществ (БАВ) в зону пораженной ткани.

В ходе контакта с раной хитозан стимулирует репарационные процессы и обеспечивает благоприятные условия для скорейшего заживления ран, БАВ и фибриллы коллагена легко перерабатывается фибробластами организма больного в соединительную ткань, при этом БАВ дополнительно стимулирует иммунную и иную активность клеток. Постепенно губка полностью “приживается” к поверхности раны, превращаясь в корку. После эпителизации раны губка самостоятельно отделяется.

На гнойных и активно экссудующих ранах необходимо накладывать новую губку в среднем 1 раз в сутки, удаляя остатки старой, смыванием дезинфицирующим раствором, например, 3% раствором перекиси. После полного очищения поверхности раны губка накладывается на постоянной основе, вплоть до ее отделения от раны.

Проведенные эксперименты по практическому применению губки показали ее высокую эффективность для лечения трофических язв, а также ожоговых и раневых поверхностей кожного покрова в следующих фазах раневого процесса:

- Переходе от стадии воспаления к стадии регенерации;
- В стадии регенерации;
- Стадии реорганизации рубца и эпителизации.

Сроки заживления раны по сравнению с общепринятыми методами сокращаются в среднем на 20%.

Промышленная применимость заявляемого решения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

3г сухого сублимационно высушенного коллагена нарезали небольшими кусочками и растворяли в 150 мл смеси 1 % глутаминовой кислоты и 1% яблочной кислоты. Параллельно 3г хитозана в гранулах растворяли в 150 мл 1% янтарной кислоты. Растворы смешивали и помещали в диализный мешок. Диализ проводили 20 час против дистиллированной воды до достижения рН смеси более 5.2. Далее раствор полимеров переносили в колбу и при перемешивании в раствор вводили последовательно 0.04 г СОД, 0.06 мл 20 % раствора гиббитана (хлоргексидина биглюконата) и 20 мл 3% раствора глицина.

Для формирования трехмерной хитозановой матрицы при перемешивании в готовый раствор вводили 5 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и раствор разливали в кюветы.

Параллельно готовили губки по прототипу. 3г сухого сублимационно высушенного коллагена нарезали небольшими кусочками и растворяли в 150 мл 3N уксусной кислоте. 3г хитозана в гранулах растворяли в 150 мл 2% уксусной кислоты. Растворы смешивали и помещали в диализный мешок. Диализ проводили против дистиллированной воды шестикратно с периодической сменой воды до тех пор, пока рН диализуемой смеси не превысит 5.2. Далее раствор полимеров переносили в колбу и при перемешивании в раствор вводили 0.04 г СОД и 0.06 мл 20 % раствора хлоргексидина биглюконата. В готовую смесь при перемешивании вводили 6 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и полученный раствор разливали в кюветы. Кюветы с материалом замораживали в сублимационной камере на полках до -35°C со скоростями $4^{\circ}/\text{час}$, $10^{\circ}/\text{час}$ и $20^{\circ}/\text{час}$ и далее подвергали сублимационной сушке. После замораживания и сушки во всех случаях были получены пористые раневые покрытия с характеристиками,

приведенными в таблице 1. Сравнение характеристик представлено в таблице 1 и 2.

Таблица 1

Сопоставление эффективности технологии получения губок по заявляемому способу и губок, полученных по прототипу

| Тип губки | Скорость замораживания | губки с контракцией структуры (брак) % |
|------------------------|------------------------|---|
| Прототип | 4°/час, | 33% |
| | 10°/час | 72% |
| | 20°/час | 100% |
| По заявляемому способу | 4°/час | 0 |
| | 10°/час | 0 |
| | 20°/час | 2% |

Таблица 2

Сравнение характеристик губок с однородной пористой структурой и губок с искаженной структурой (брак).

| Наименование характеристики | Ед. измерения | Раневые покрытия с равномерной структурой | Раневые покрытия с потерей пористой структуры |
|--|-------------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Внешний вид | - | сухая пористая масса светло-кремового цвета без запаха | сухая пористая масса темно-кремового цвета без запаха |
| 2. Эластичность | - | Свертывается в кольцо | При свертывании ломается |
| 3. Линейные размеры | мм | 75*50*10 (± 2) | 60*40*8 (± 5) |
| 4. Количество СОД, высвобождающееся в течение 24 ч, % в воду | % по сух. весу | выход СОД в течение суток составил $7,4 \pm 0,3$ | выход СОД в течение суток составил $0,06 \pm 0,04$ |
| 5. Определение плотности (удельного веса) образца | г/см ³ | $0,014 \pm 0,002$ | $0,034 \pm 0,015$ |
| 6. Определение pH водного извлечения | Ед. pH | $5,8 \pm 0,2$ | $5,8 \pm 0,2$ |
| 8. Определение остаточной влажности образца (массовой доли влаги) | % | $15,3 \pm 0,5$ | $38,2 \pm 4,5$ |
| 9. Определение абсорбционной способности раневого покрытия (поглощение воды) | % по сух. весу | 7100 ± 500 | 1700 ± 1100 |
| 10. Газопроницаемость раневого покрытия | - | $4,5 \pm 0,5$ мг/см ² /час | $< 0,1$ мг/см ² /час |

Пример 2. Изучение влияния состава и концентрации ПКК на свойства раневых покрытий на основе хитозана и коллагена.

В условиях примера 1 проводились опыты по влиянию состава и концентрации кислот на свойства конечного продукта и его качество. Полученные результаты приведены в таблицах 3-4. Наряду с индивидуальными кислотами использовалась смесь равных количеств янтарной и яблочной кислот (СЯЯК)

Таблица 3.

Влияние особенностей технологии получения губки на ее свойства

| № п/п | Карбоновая кислота | Амино-кислота | Соотношение хитозан/ПКК в исходном р-ре | Соотн. КК/АК в сухой губке | % брака | Свойства | |
|-------|--------------------|-----------------|---|----------------------------|---------|------------|-------------|
| | | | | | | Жесткость | Пористость |
| 1 | Янтарная | Глицин (8,5%) | 1:8 | 1:0,85 | 100% | высокая | хорошая |
| 2 | Янтарная | Глицин (7,3%) | 1:4 | 1:1,8 | <12% | повышенная | хорошая |
| 3 | Янтарная | Глицин (7,3%) | 1:2 | 1:3,3 | <2% | Низкая | хорошая |
| 4 | Глутаминовая | Глицин (7,3%) | 1:2 | 1:3,3 | 17% | Низкая | средняя |
| 5 | Яблочная | Глицин (7,3%) | 1:2 | 1:3,3 | 6% | Низкая | хорошая |
| 6 | СЯЯК | Глицин (15%) | 1:2 | 1:7,5 | 100% | высокая | хорошая |
| 7 | СЯЯК | Глицин (7,2%) | 1:2 | 1:3,3 | 0% | Низкая | хорошая |
| 8 | СЯЯК | Глицин (3,2%) | 1:2 | 1:1,5 | <2% | Низкая | средняя |
| 9 | СЯЯК | Глицин (2,0%) | 1:2 | 1:0,9 | >70% | высокая | отсутствует |
| 10 | Янтарная | Глицин (7,2%) | 1:1 | 1:6 | <2% | Низкая | хорошая |
| 11 | Янтарная | Глутамин (7,2%) | 1:1 | 1:6 | <5% | Низкая | хорошая |
| 12 | Янтарная | Аланин (6,6%) | 1:1 | 1:6 | <3% | Низкая | Хорошая |
| 13 | Янтарная | Глицин (15%) | 1:0,5 | 1:15 | <10% | Низкая | средняя |

| | | | | | | | |
|----|----------|---------------|-----|-------|----|--------|---------|
| 14 | Янтарная | Глицин (7,2%) | 1:1 | 1:3,6 | 0% | Низкая | хорошая |
|----|----------|---------------|-----|-------|----|--------|---------|

Таблица 4

Состав сухих губок (в % по сухому весу), приготовленных из растворов с различным количеством карбоновых кислот и с различным соотношением карбоновых кислот с аминокислотами

| Состав губки вес.%% | Номер состава по табл.3 | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Хитозан | 57,0 | 36,4 | 44,3 | 44,3 | 36,8 | 35,8 | 18,0 | 58,4 | 42,5 | 36,1 | 35,0 | 30,5 | 41,3 | 31,0 |
| Коллаген | 19,0 | 36,4 | 44,3 | 44,3 | 36,8 | 35,8 | 56,0 | 35,4 | 42,5 | 36,1 | 35,0 | 30,5 | 41,3 | 31,0 |
| Янтарная к-та* | 10,0 | 4,1 | 2,2 | | | | | | | 1,2 | 1,2 | 1,1 | 1,0 | 2,1 |
| Глутаминовая* | | | | 2,2 | | | | | | | | | | |
| Яблочная* | | | | | 2,2 | | | | | | | | | |
| Смесь кислот* | | | | | | 2,0 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | | | | | 2,0 |
| Глут. альдегид | 5,0 | 0,7 | 1,0 | 1,0 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,8 | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,9 |
| СОД | 0,5 | 0,1 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 0,9 | 0,1 | 10 | 0,9 | 0,9 | 0,7 | 0,3 | 0,6 |
| Гибитан | | | | | | | | | | | | | 0,6 | 0,2 |
| Глицерин | | 15,0 | | | 15,4 | 10 | 15,0 | | | 17,9 | 20,0 | 30,0 | | 20 |
| Глицин | 8,5 | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 15,0 | 7,2 | 3,2 | 2,0 | 7,2 | | | 15 | 7,2 |
| Глутамин | | | | | | | | | | | 7,2 | | | |
| Аланин | | | | | | | | | | | | 6,6 | | |
| ПВС | | | | | | | | | | | | | | 5,0 |

* - Содержание карбоновых кислот в губках соответствует остаточным количествам в растворе после диализа, рассчитанным по калибровочным графикам кислотности.

Пример 3. Сравнительные медицинские испытания раневых покрытий, полученных по прототипу и заявляемых

Раневые покрытия были получены по прототипу, по технологии, описанной в примере 1, герметично упакованы и подвергнуты стерилизации гамма-излучением

Испытания раневых покрытий проведены на 29 пациентах в возрасте от 26 до 92 лет при лечении гранулирующих ран различной этиологии (трофических язв, пролежней, остаточных посттравматических ран, ограниченных по площади донорских участков).

Перед применением покрытий осуществляли, стандартный туалет ран с использованием растворов антисептиков. Упаковку вскрывали стерильными ножницами, извлекали раневое покрытие из упаковки, вырезали из него кусок, соответствующий контуру раневой поверхности, предусмотрев, чтобы повязка по размеру на 0,5 см была больше раны. Вырезанную повязку переносили на рану и плотно прижимали к ее дну. При наличии в ране отделяемого поверх повязки накладывали марлевые салфетки и фиксировали с помощью ленточного, трубчато-сетчатого бинта или пластыря.

При наложении на раны раневые покрытия быстро смачивались раневым отделяемым, приобретали более пластичную структуру и приклеивались ко дну раны.

В процессе лечения гранулирующих трофических язв раневыми покрытиями на основе хитозана и коллагена с супероксиддисмутазой отмечалось нормальное течение репаративных процессов: дно раны постепенно очищалось от остатков фибрина и заполнялось грануляционной тканью, в большинстве случаев, розовой, мелкозернистой. При развитии процессов эпителизации раневые покрытия повязки оставляли на ране по полного завершения этого процесса. Заэпителизированная поверхность ран после снятия повязок была ровная без признаков гиперкератоза.

При лечении ограниченных по площади донорских участков покрытия применяли сразу после взятия аутолоскутов и гемостаза. При этом, по данных клинических наблюдений, у испытуемых раневых покрытий

отмечено гемостатическое действие. Покровытия оставляли на ране до полной эпителизации, которая проходила значительно раньше, чем при использовании влажно-высыхающих повязок - (к 8-9 суткам).

Применение раневых покрытий способствовало значительному снижению числа перевязок и созданию комфортных условий для пациентов. По данным клинических наблюдений отмечено стимулирующее воздействие коллаген-хитозановых раневых покрытий на регенераторные процессы, которое особенно было выражено у пациентов пожилого возраста с вялотекущим процессом заживления. Случаев нагноения или ухудшения динамики раневого процесса не отмечалось.

При использовании раневых покрытий, полученных по предлагаемому методу, практически не отмечалось жалоб пациентов на боль, зуд и жжение. Покровытия хорошо моделировали раневую поверхность. В качестве дополнительного положительного эффекта отмечено заметное антигиппоксическое действие раневых покрытий, что может быть связано с присутствием в их составе полиосновных кислот цикла Крепса. Эти кислоты, поступая в клетки тканей, контактирующих с раневой зоной, вероятно, нормализуют процессы дыхания, независимо от степени поступления кислорода к данным тканям, что способствует ускорению протекания репаративных процессов в ране.

В то же время, при использовании раневых покрытий, полученных по прототипу, отмечено значительно большее число жалоб на побочные неприятные ощущения (боль, жжение, зуд) в первые минуты после наложения покрытия. В качестве недостатка также отмечен раздражающий запах уксусной кислоты.

Сравнение эффективности лечения травматических поражений и трофических язв раневыми покрытиями, полученными по заявляемому способу и по прототипу

| Диагноз | Кол-во больных | Зид губки | Результаты испытаний | | | | | |
|---|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------|
| | | | степень адгезии к раневой поверхности | кратность перевязок | срок появления активных грануляций | субъективные ощущения, чел | сроки завершения эпителизации | побочные эффекты |
| Остаточные посттравматические раны, ограниченные по площади донорские участки | 19 | Губки из полиосновных х-к-т | +++ | 1 раз в 2-3 дня | 3-5 день | боль - 0 жжение - 1 зуд - 0 | 8 - 9 день | нет |
| | | губки по прототипу | ++ | 1 раз в 2-3 дня | 4-7 день | боль - 2 жжение - 2 зуд - 0 | 12 - 15 день | Аллерг. дерм.-1 |
| Трофические язвы голений у больных с венозной недостаточностью | 12 | Губки из полиосновных х-кислот | ++ | 1 раз в 2 дня | 5 - 6 день | боль - жжение - 1 зуд - 0 | сокращение площади язвы на 50 % на 30 - 35 день | нет |
| | | Губки по прототипу | ++ | 1 раз в 2 дня | 8 - 10 день | боль - 3 жжение - 2 зуд - 3 | На 40 день | аллерг. дерматит у 3 чел. |

Пример 4. Лечение раневыми покрытиями, полученными с растворением коллагена и хитозана в янтарной кислоте.

3г сухого сублимационно высушенного коллагена нарезают небольшими кусочками и растворяют в 150 мл 2% водного раствора янтарной кислоты. Для сохранения нативной структуры коллагена температура растворения не должна превышать (+30°C). Параллельно 3г хитозана в гранулах растворяют в 150 мл 1% янтарной кислоты. После растворения растворы смешивают и помещают в диализный мешок. Диализ проводят против дистиллированной воды до тех пор, пока рН диализуемого раствора не превысит 5.2. Далее раствор полимеров переносят в колбу и при перемешивании в раствор последовательно вводят 0.04 г СОД; 0.02 мл 20 % раствора гиббитана (хлоргексидина биглюконата); 20 мл 2% нейтрального раствора глицина.

В готовую смесь при перемешивании вводят 6 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и полученный раствор разливают в кюветы. Кюветы с материалом выдерживают сутки до формирования межмолекулярной сшивки, замораживают в сублимационной камере до (-35°C) и далее подвергают сублимационной сушке.

Получают пористые губки, содержащие СОД в количестве 0.6% по сухому весу или 0.1 мг/кв.см. Плотность покрытия составляет 0.012 - 0.016 г/см³. Абсорбционная способность по воде 5000 - 8000 %.

Клинические испытания проводили на группе больных (12 пациентов) в возрасте от 17 до 28 лет, среди которых было 8 мужчин и 4 женщин, с длительно незаживающими, вялотекущими гранулирующими ранами после перенесенных гнойно-воспалительных процессов (флегмона, некротическая рожа конечностей).

Раневые покрытия с супероксиддисмутазой использовали в виде аппликаций на предварительно обработанную рану, из которой был удален гной, некротические массы. Перевязки осуществляли 1 раз в сутки с заменой раневого покрытия.

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 10-15 дней.

На 5-7 сутки от начала использования покрытий у пациентов отмечалось появление в ране ярких грануляций, очищение раны от налета фибрина, некротических тканей. В течение последующих 4-5 дней значительно сокращалась площадь раны, глубокие дефекты мягких тканей выполнялись грануляциями.

При объективном исследовании отмечалось уменьшение интенсивности гиперемии и инфильтрации кожи и мягких тканей в зоне периферического воспаления. У 8 больных зарегистрировано ускоренное (на 3 дня раньше, чем в группе сравнения) появление участков островковой и краевой эпителизации. Анализ репаративно-восстановительных процессов в ране показал, что на фоне местного применения раневых покрытий отмечается стимуляция лейкоцитарной реакции, ускорение (в среднем до 35% по сравнению с контрольной группой) процессов роста грануляций в ране и стимуляции краевой эпителизации.

Проведенное исследование показало выраженное стимулирующее действие раневых покрытий на регенераторные процессы в длительно незаживающих, вялотекущих ранах после перенесенных гнойно-воспалительных процессов. Не было отмечено в процессе исследования отрицательных общих и местных реакций.

Пример 5. Влияние состава раневого покрытия с СОД на его свойства

3г сухого сублимационно высушенного коллагена нарезают небольшими кусочками и растворяют при перемешивании и температуре не выше (+30°C) в 150 мл раствора 2% янтарной кислоты. 3г хитозана в гранулах растворяют в 150 мл 1% янтарной кислоты. После растворения растворы смешивают и помещают в диализный мешок. Диализ проводят против дистиллированной воды в соотношении 1:100. Далее раствор полимеров переносят в колбу и при перемешивании в раствор последовательно вводят 0.04 г СОД; 20 мл 2% нейтрального раствора глицина.

В половину раствора при перемешивании ввели 2,5 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и 20 мл воды. Полученный раствор разлили в кюветы.

0,3 г поливинилового спирта фармакопейной чистоты растворили при нагревании до (+90°C) в 20 мл воды и после охлаждения ввели во вторую половину раствора. При перемешивании в раствор ввели 2,5 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и полученный раствор разлили в кюветы.

Кюветы с материалом выдерживают сутки до формирования межмолекулярной сшивки, замораживают в сублимационной камере до (-35°C) и далее подвергают сублимационной сушке.

Получили пористые губки, содержащие СОД в количестве 0.6% по сухому весу или 0.1 мг/кв.см. Плотность покрытий составила 0.014 ± 0.001 г/см³. Абсорбционная способность по воде 7100 ± 500 %.

Губки, содержащие ПВС, имели более равномерные и мелкие поры и лучше прикреплялись к слизистой.

Для изучения выхода СОД из губки навеску раневого покрытия ресуспендировали в воде при 25°C. Отбор проб водной фазы проводили через определенные промежутки времени. В пробах определяли концентрацию общего белка методом Лоури и активность фермента (Ед/мл) по методике, основанной на изменении степени торможения реакции окисления кверцетина (В.А. Костюк, Л.И. Потапович, Ж.В. Ковалева, Вопр. мед. химии, 36(2), 88-93 (1990)).

Губки содержащие ПВС показали повышенную скорость выхода фермента СОД при ресуспендировании в воде (Фиг.3).

Пример 6. Получение губки «ХИТОСКИН» с бета-каротином

В 300 мл 1% яблочной кислоты растворили 3 г сублимационно высушенного коллагена и 3г хитозана в гранулах. После растворения удаляют низкомолекулярные примеси диализом против воды до начала

формирования коллагеновых фибрилл. Затем в раствор полимеров вводят 15 мл суспензии липосомальных везикул, полученных ультразвуковой обработкой.

Получение липосомального бета-каротина. Берут навеску фосфолипидов (фосфолипидов подсолнечника или препарата «Витол» или др.) 1,2 г. навеску бета-каротина 0,3г и растворяют их в 10 мл хлороформа. После полного растворения в раствор замешивают навеску тонкодисперсного порошка ПВС 8.4 г. Суспензию интенсивно перемешивают до однородной массы и выливают в металлическую кювету. Кювету помещают в вакуумный шкаф. Хлороформ отгоняют (например, с помощью вакуумного масляного насоса с азотной ловушкой). Сухой препарат собирают и измельчают в любом механическом измельчителе до тонкодисперсного порошка. Сухой порошок засыпают в 150 мл (0,1 – 0,001) - нормального фосфатного буфера с pH 6.8-7.4 и интенсивно перемешивают в течение 30 мин. В момент регидратации за счет конвективных потоков возникающих при растворении ПВС происходит диспергация пленок фосфолипидов и образование полидисперсных мульти- и однослойных липосом с большим разбросом по размерам. Для уменьшения размеров липосом и стерилизации суспензии бета-каротина ее подвергают озвучиванию (например, 7 раз по 2 мин. с перерывом 1мин) на ультразвуковом дезинтеграторе из расчета мощности (150±50) Вт на каждые 50 мл суспензии. Полученную суспензию липосом с бета-каротином используют для введения в техническую жидкость.

Суспензия бета-каротина содержит 0,2% бета-каротина и 2% фосфолипидов. Далее вводят 0.02 мл 20% раствора хлоргексидина биглюконата и 0,006 мл полисепта. С целью пластификации раневого покрытия в него может быть введено до 30% по сухому весу полиосновных спиртов, например, 20% глицерина. После перемешивания раствор разливают по кюветам слоем толщиной 8-12 мм и после образования гидрогеля подвергают сублимационной сушке.

Сухой продукт разрезают на пластины заданных размеров, упаковывают и маркируют. Раневое покрытие с бета-каротином используют в основном для лечения язвенных поражений кожи.

Герметично упакованные раневые покрытия стерилизуют гамма-излучением дозой 1,0 – 45 Мрад (предпочтительно 1,5 Мрад).

В ходе медицинских испытаний раневых покрытий на основе хитозана и коллагена во всех клиниках отмечено стимулирующее действие липосомального бета-каротина на процессы эпителизации поврежденной кожи.

Пример 7. Получение раневых покрытий на основе хитозана и желатины.

3 г фармакопейной желатины засыпают в 150 мл чистой воды и перемешивают в течение 4-х часов для набухания. Далее суспензию нагревают при перемешивании до (+70°C) до растворения желатина.

3 г хитозана вязкостью 350 кДа и степенью деацелирования более 85% засыпают в 130 мл чистой воды и перемешивают 4 часа до набухания. Далее при активном перемешивании вводят раствор 0,7 г янтарной кислоты в 20 мл воды. Перемешивание продолжают до растворения хитозана. С целью ускорения растворения раствор периодически нагревают до (+70°C). После достижения раствором pH 5.2-6.0 раствор фильтруют через ткань от нерастворимых частиц.

Растворы желатины и хитозана смешивают и подвергают диализу против дистиллированной или деионизованной воды при соотношении раствор:вода 1:100 соответственно.

Далее раствор полимеров переносят в колбу и при перемешивании в раствор последовательно вводят БАД, аминокислоты и вспомогательные вещества

В готовую смесь при перемешивании вводят 5 мл 1.25 % раствора глутарового диальдегида и полученный раствор разливают в кюветы. Кюветы с материалом выдерживают сутки до формирования

межмолекулярной сшивки, замораживают в сублимационной камере до (-35°C) и далее подвергают сублимационной сушке.

Получают пористые губки, с плотность 0.012 - 0.016 г/см³. Абсорбционная способность по воде 5000 - 8000 %.

Пример 8. Изучение влияния условий диализа на свойства раневых покрытий

10г коллагена заливали 0,5 л деионизованной воды на 4 часа. При перемешивании в суспензию частиц хитозана в воде вводили 10 г янтарной кислот, перемешивали 2 часа и выдерживали в термостате (+37°C) в течение 1-2 сут. Далее раствор отфильтровывали через плотную ткань от нерастворимых частиц.

10 г сухого коллагена заливали 0,5 л 2% раствора янтарной кислоты, перемешивали и оставляли растворяться в термостате (+28°C) на 1-2 суток. Далее раствор фильтровали через плотную ткань от механических примесей.

Растворы хитозана и коллагена в янтарной кислоте смешивали, разливали в диализные мешки (5 шт по 200 мл.) и помещали в воду.

По окончании диализа в каждую порцию вводили при перемешивании последовательно 0,05 г СОД, 8 мл 2% нейтрального раствора глицина, разливали по кюветам и сушили. Характеристики процесса и раневых покрытий представлены в табл. 6. Лучшие характеристики по кислотности и активности фермента имели покрытия, полученные при следующих условиях диализе отношение раствора к воде не менее 1:100 и длительность не менее 20 час.

Таблица 6

Влияние условий проведения диализа на характеристики раневых покрытий.

| № п/п | Отношение раствор/вода | Длительность диализа, час | исходный pH раствора | конечный pH раствора | pH раствора водной вытяжки РП | Активность фермента СОД в % к исходной |
|-------|------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|--|
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-------|----|-----|-----|-----|---------|
| 1 | 1:20 | 20 | 4.2 | 4,5 | 4,6 | 42 ± 10 |
| 2 | 1:50 | 20 | 4.2 | 4,7 | 4,9 | 68 ± 10 |
| 3 | 1:100 | 20 | 4.2 | 5,2 | 5,6 | 87 ± 10 |
| 4 | 1:100 | 10 | 4.2 | 4,7 | 4,8 | 63 ± 10 |
| 5 | 1:200 | 20 | 4,2 | 5,4 | 6,0 | 95 ± 10 |

* активность СОД измеряли по торможению реакции кверцетина

Пример 9. Изучение влияния условий смешения растворов полимеров на свойства раневых покрытий

Получали растворы коллагена и хитозана как указано в примере 8.

Раневые покрытия получали двумя способами. В первом способе растворы коллагена и хитозана смешали, оставили на ночь. Далее залили в диализный мешок и провели диализ.

По второму способу провели диализ растворов коллагена и хитозана по отдельности. Смешение растворов провели непосредственно перед разливом. В растворы последовательно вводили хлоргексидина биглюконат, аминокислоты, пластификатор, глутаровый альдегид в концентрациях, описанных в примере 4. Раневые покрытия получали сублимационной сушкой.

Готовые раневые покрытия сильно отличались по внешнему виду. РП из полимеров, которые диализовали совместно имели равномерную тонкопористую структуру и хорошую эластичность. Раневые покрытия, полученные из полимеров, которые подвергали диализу отдельно имели полидисперсную структуру пор, волнообразную поверхность, были неэластичны и крошились при изгибании.

Замечание
№ 9 от 27.01.04
Одобрено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Раневое покрытие губчатого типа на основе смеси коллагена или желатины и пространственного сополимера хитозана или его производных со структурообразователем, например - глутаровым альдегидом, органических кислот и биологически активных веществ, отличающаяся тем, что в качестве органических кислот оно содержит смесь полиосновных карбоновых- и аминокислот, при следующем соотношении ингредиентов (%% масс):

| | |
|---------------------------------|------------|
| Коллаген - | 19-56, |
| Хитозан - | 18-58 |
| Полиосновные карбоновые кислоты | 0.5-10 |
| Аминокислоты - | 2-15 |
| Глутаровый альдегид - | 0.5-5 |
| Вспомогательные вещества — | остальное. |

2. Раневое покрытие по п.1, отличающееся тем, что оно в качестве вспомогательных веществ содержит лекарственные вещества, повышающие ее лечебные свойства, например, добавки супероксиддисмутазы и/или бета-каротина.

3. Раневое покрытие по п.2, отличающееся тем, что оно в качестве вспомогательных веществ содержит вещества, усиливающие антибактериальную защиту, например, хлоргексидина биглюконат или полисепт.

4. Раневое покрытие по п.3 и п.1, отличающееся тем, что оно в качестве вспомогательных веществ содержит пластификатор из группы полиспиртов, например, глицерин.

5. Раневое покрытие по п. 4, отличающееся тем, что оно в качестве вспомогательных веществ содержит высокомолекулярные вещества, улучшающие адгезию к раневой поверхности и усиливающие выход лекарственных веществ, например, поливиниловый спирт.

6. Раневое покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве полиосновных карбоновых кислот оно содержит янтарную кислоту, яблочную кислоту, глутаминовую кислоту, аскорбиновую кислоту, салициловую кислоту или их смеси.

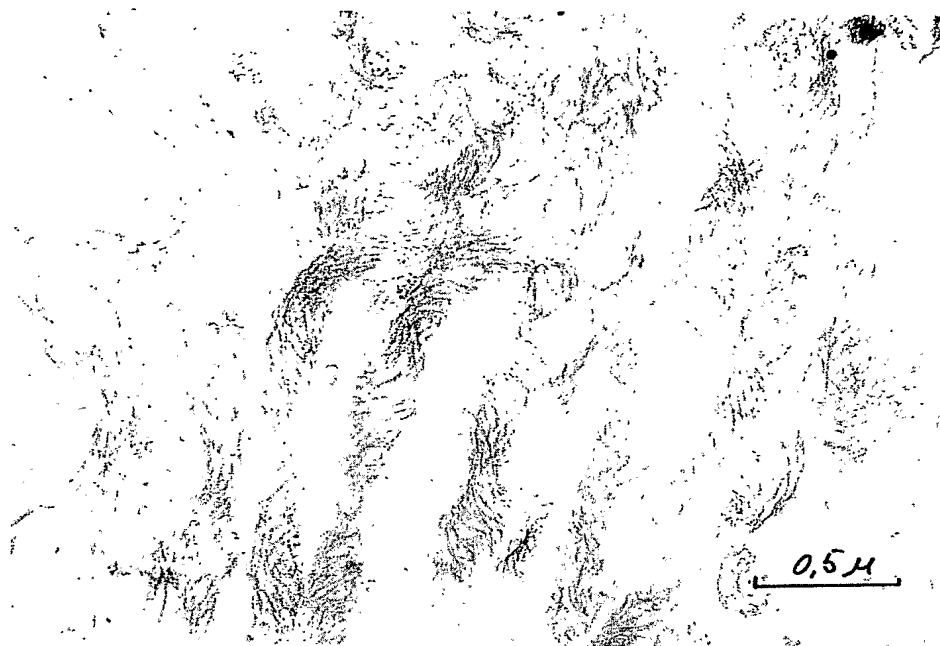
7. Раневое покрытие по п.1, отличающееся тем, что в качестве хитозана ионно содержит его фракцию с молекулярной массой выше 200 кДа.

8. Способ получения раневого покрытия, включающий в себя растворение хитозана и коллагена в карбоновых кислотах, диализ полученного раствора, введение вспомогательных веществ и структурообразователя, и лиофильную сушку, отличающийся тем, что в качестве карбоновых кислот вводят полиосновные карбоновые кислоты в соотношении кислоты: растворимые вещества от 0,5:2 до 2:1 по сухому весу, после диализа в полученную смесь дополнительно вводят аминокислоты в концентрации от 2 до 15% масс по сухому весу.

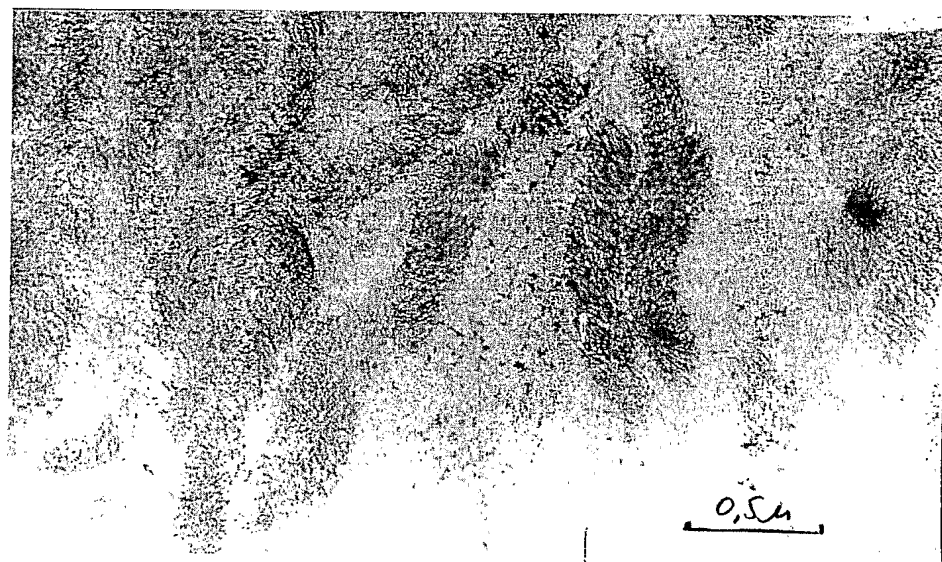
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что смешение растворов коллагена и хитозана производят, по крайней мере за 12 часов до начала диализа.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что диализ проводят против обессоленной воды с электропроводностью менее 8×10^{-6} См при отношении раствора к воде не менее 1:100, в течении по крайней мере 16 час.

11. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве вспомогательных веществ в смесь после диализа вводят 10-30% масс пластификатора, выбранного из группы полиспиртов, например, глицерина и/или высокомолекулярные вещества, например, поливиниловый спирт в количестве до 5% масс. и/или до 0.6% масс. вещества, усиливающие антибактериальную защиту, например, хлоргексидина биглюконат или полисепт.

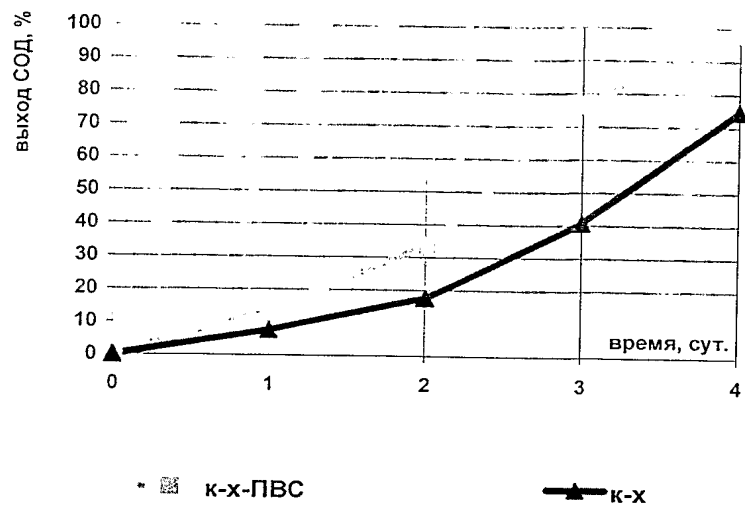


Фиг.1



Фиг.2.

Зависимость выхода СОД от состава РП



Фиг.3.

РЕФЕРАТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

РАНЕВОЕ ПОКРЫТИЕ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Изобретение относится к области медицины, а именно к новым лекарственным формам, предназначенным для обработки раневых поверхностей и способам их получения.

Предлагается раневое покрытие губчатого типа на основе смеси коллагена или желатины и хитозана или его производных со структурообразователем, например - глутаровым альдегидом, органических кислот и вспомогательных веществ, при следующем соотношении ингредиентов (%% масс): Коллаген-19-56; Хитозан- 18-58; Полиосновные карбоновые кислоты (ПКК)- 0.5-10; Аминокислоты- 2-15; Глутаровый альдегид -0,5-5; Вспомогательные вещества — остальное.

Способ получения раневого покрытия, включает в себя растворение хитозана и коллагена в ПКК в соотношении кислоты: растворяемые вещества от 0,5:2 до 2:1 по сухому весу; диализ полученного раствора, введение аминокислот в концентрации от 2 до 15% масс по сухому весу, введение вспомогательных веществ и структурообразователя и лиофильную сушку,

В качестве вспомогательных веществ в смесь после диализа вводят 10-30% масс пластификатора, выбранного из группы полиспиртов, например, глицерина и/или высокомолекулярные вещества, например, поливиниловый спирт в количестве до 5% масс. и/или до 0.6% масс. вещества, усиливающие антибактериальную защиту, например, хлоргексидина биглюконат или полисепт.

Полученное покрытие характеризуется повышенными эксплуатационными и лечебными характеристиками.